

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 285-10

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 24 28 030 A1

①1

# Offenlegungsschrift 24 28 030

②1

Aktenzeichen:

P 24 28 030.6

②2

Anmeldetag:

11. 6. 74

④3

Offenlegungstag:

2. 1. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1 —

⑤4

Bezeichnung:

Substituierte Thiadiazole und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Merck Sharp & Dohme (I.A.) Corp., Rahway, N.J. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Wasson, Burton Kendall, Valois, Quebec (Kanada)

DT 24 28 030 A1

Patentanwält:  
Dr. Ing. Walter Ahlitz  
Dr. Dieter F. Morf  
Dr. Hans-A. Brauns  
8 München 86, Plenzauerstr. 28

2428030

11. Juni 1974  
15 551

MERCK SHARP & DOHME (I.A.) CORP.  
Rahway, New Jersey, V.St.A.

---

Substituierte Thiadiazole und Verfahren  
zu ihrer Herstellung

---

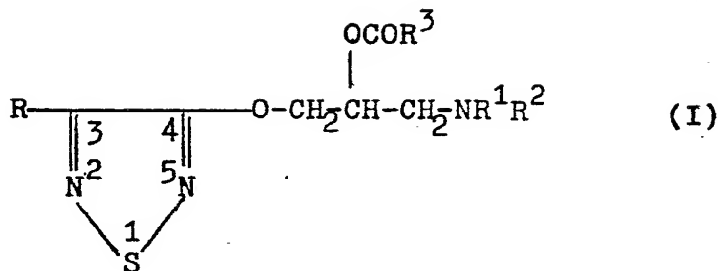
Die vorliegende Erfindung betrifft 4- $\beta$ -(Substituiert-amino)-2-acyloxypropoxy-1,2,5-thiadiazolverbindungen, die gegebenenfalls in der 3-Stellung des Thiadiazolkerns substituiert sind. Diese Verbindungen besitzen  $\beta$ -adrenergische blockierende Eigenschaften und weisen die bedeutsamen Vorteile einer langzeitigen Wirkungs-  
dauer sowie der Wirksamkeit bei sehr niedrigen Dosen auf. Von besonderem Interesse sind die 1,2,5-Thiadiazolverbindungen, bei denen das in 4-Stellung befindliche Kohlenstoffatom eine 3-(Substituiert-amino)-2-hydroxypropoxygruppe trägt, deren Hydroxygruppe in Form einer Estergruppe vorliegt. Die Verbindungen zeigen, insbesondere, wenn sie zusätzlich in der 3-Stellung des 1,2,5-Thiadiazolkerns substituiert sind, besonders günstige  $\beta$ -adrenergische blockierende Eigenschaften.

Die neuen  $\beta$ -adrenergischen Blocker der Erfindung besitzen die

- 1 -

509881/1047

## allgemeine Formel I



(einbezogen sind die pharmakologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen). In der allgemeinen Formel I sind die Atome des Thiadiazolkerns in einer Weise beziffert, mit welcher sämtliche nachfolgenden Produktbezeichnungen in Einklang stehen. Ferner bedeuten in der allgemeinen Formel I R (1) ein Wasserstoffatom, (2) ein Halogen-, vorzugsweise Chlor- oder Bromatom, (3) einen gerad- oder verzweigt-kettigen Nieder-alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl- oder tert.-Butylgruppe oder eine Amylgruppe in allen ihren verzweigten Konfigurationen, (4) einen gerad- oder verzweigt-kettigen Nieder-alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy- oder Pentoxygruppe (die letztere in entweder gerad- oder verzweigt-kettiger Konfiguration), (5) einen N-C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbamoylrest, (6) eine Phenylgruppe, (7) einen Phenyl-C<sub>1-5</sub>-Alkylrest, (8) eine Morpholinogruppe, (9) eine Piperidinogruppe, (10) eine Hydroxypiperidinogruppe oder (11) einen N-Nieder-alkylpiperidinorest, R<sup>3</sup> einen mono- oder polysubstituierten Nieder-alkylrest, wobei der Alkylrest 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und die Substituenten Halogen-, vorzugsweise Chloratome, Phenyl- oder Phenoxygruppen, Carboxylgruppen oder davon abgeleitete Estergruppen sind, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen Nieder-alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Nieder-alkanoylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, und R<sup>2</sup> (1) einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise jedoch einen verzweigt-kettigen Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Isopropyl-, tert.-Butyl- oder 2,2-Dimethylpropylgruppe, welcher gegebenen-

falls durch eine Hydroxylgruppe substituiert ist, oder (2) einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Allyl-, Butinyl- oder Propargylgruppe, wobei, wenn  $R^1$  und  $R^2$  getrennt einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest darstellen, die beiden Reste entweder direkt oder über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom zu einem 4- bis 6-gliedrigen Ring mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verknüpft sein können und so z.B. die Pyrrolidyl-, Piperidino- oder Morpholinogruppe bilden.

Geeignete pharmakologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die sich von anorganischen Säuren ableitenden Säureadditionssalze, z. B. die Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von organischen Säuren abgeleitete Salze, z. B. die Oxalate, Lactate, Malate, Maleinate, Formiate, Acetate, Succinate, Tartrate, Salicylate, Citrate, Phenylacetate, Benzoate, p-Toluolsulfonate sowie andere Salze, wie jene, die relativ unlösliche, eine langsame Freigabe des Wirkstoffs gewährende Produkte darstellen, z. B. ein 1,1'-Methylenbis-(2-hydroxy-3-naphthoat).

Die neuen 4-[3-(Substituiert-amino)-2-acyloxypropoxy]-1,2,5-thiadiazolverbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Zwischenprodukte, welche ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in der Propylenkette aufweisen, werden in Form racemischer Mischungen erhalten, die nach herkömmlichen Methoden in optisch aktive Isomere aufgetrennt werden können. Zu diesem Zweck kann man beispielsweise ein Salz mit einer optisch aktiven Säure herstellen; es sind viele solche Säuren bekannt, z. B. optisch aktive Wein-, Mandel-, Chol-, O,O-Di-p-toluoylwein-, O,O-Dibenzoylweinsäure oder andere herkömmlich für diesen Zweck eingesetzte Säuren. Die beste Methode zur Herstellung der optisch aktiven Verbindungen besteht in der Acylierung der optisch aktiven Ausgangsverbindung. Die Ansprüche umfassen somit die Verbindungen in Form racemischer Mischungen sowie in Form der optisch aktiven Isomeren, wo der Wortlaut dies erlaubt.

Die klinische Anwendung von  $\beta$ -adrenergischen Blockern ist in der Fachwelt bekannt. Eine Anwendungsmöglichkeit der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen, welche die beste derzeit bekannte Einsatzmöglichkeit dieser Produkte darstellt, besteht in der Kontrolle der Tachykardie, welche durch Arzneistoffe, z. B. durch Isoproterenol (Isopropylnoradrenalin) induziert oder auf physiologische Bedingungen zurückzuführen sein kann. Im Hinblick auf das die Verwendung von  $\beta$ -adrenergischen Blockern behandelnde umfangreiche Schrifttum kann der Arzt die erfindungsgemäßen Verbindungen bei jeder beliebigen der bekannten, ein kurzzeitig oder langfristig wirkendes Mittel erfordernden Indikationen einsetzen, beispielsweise bei der Bekämpfung von Angina pectoris.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich zu oral oder parenteral verabfolgbaren Präparaten verarbeiten. Die bevorzugten Verabreichungsformen sind Tabletten, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Die 1,2,5-Thiadiazole können in Form der freien Base oder ihrer Salze in Verbindung oder im Gemisch mit organischen und/oder anorganischen festen oder flüssigen pharmazeutischen Bindemitteln zu Präparaten verarbeitet werden. Bei der Herstellung geeigneter Präparate treten keine besonderen Probleme auf. Die im allgemeinen für diesen Zweck angewendeten herkömmlichen Methoden sind völlig ausreichend. Gewünschtenfalls kann man die Verbindungen zusammen mit anderen Wirkstoffen verabfolgen oder Präparate herstellen, die auch den andern Wirkstoff enthalten. Einheitsdosen von etwa 2 bis 10 mg können für die symptombedingte Wahl der Dosis durch den Arzt in Abhängigkeit von Alter und Zustand des Patienten bereitgestellt werden.

Die neuen erfindungsgemäßen Thiadiazolverbindungen der allgemeinen Formel I können durch Umsetzung eines 4-[3-(Substituiert-amino)-2-hydroxypropoxy]-1,2,5-thiadiazols mit dem gewünschten Säureanhydrid oder -chlorid bei Raumtemperatur oder unter kurzem Erwärmen bis auf etwa 100°C hergestellt werden. Man erzielt dabei eine gute Ausbeute des gewünschten Produkts der Formel I. Wenn  $R^1$  in der Ausgangsverbindung ein Wasserstoffatom

darstellt und die Einführung eines Acylsubstituenten am Stickstoff unerwünscht ist, führt man die Umsetzung unter sauren Bedingungen durch. Dabei verwendet man vorzugsweise eine aliphatische Säure, insbesondere Essigsäure.

In den nachstehenden Beispielen sind typische, nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellte erfindungsgemäße Verbindungen beschrieben. Die Herstellung irgendeiner bestimmten Verbindung beschränkt sich jedoch nicht auf die im betreffenden Beispiel beschriebene Methode. Die Beispiele dienen vielmehr lediglich der Erläuterung der besten derzeit bekannten Methode zur Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Thiadiazole.

#### B e i s p i e l 1

##### 3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-succinyloxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat

Man versetzt eine Lösung von 8,64 g (0,02 Mol) 3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat in 40 ml Essigsäure mit 4,01 g (0,04 Mol) Bernsteinsäureanhydrid. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 200 ml Äther hinzu und rührt eine weitere halbe Stunde. Die gebildeten Kristalle werden unter Ansaugen abfiltriert, mit Äther gewaschen und unter Ansaugen getrocknet. Dabei erhält man das acylierte Produkt vom Fp. 128 bis 132°C in 59prozentiger Ausbeute.

#### B e i s p i e l 2

##### S-(-)-3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-succinyloxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat

Diese Verbindung wird in der vorstehend beschriebenen Weise hergestellt, wobei man jedoch anstelle von 3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat die äquivalente Menge des optisch aktiven Isomeren S-(-)-3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thia-

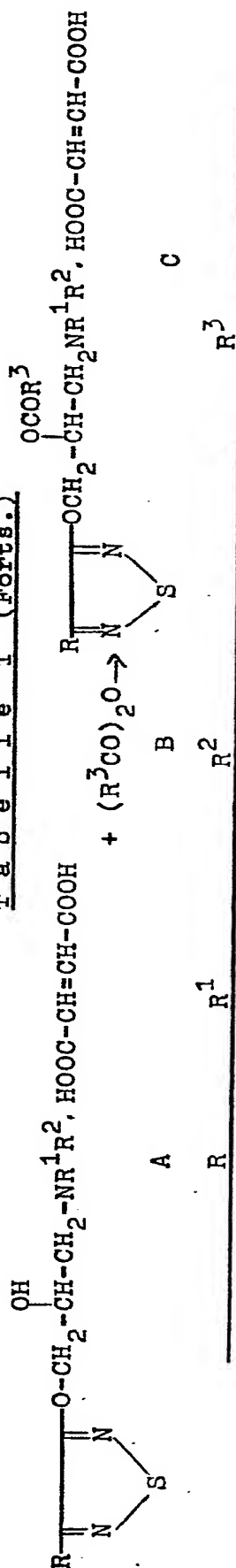
diazol-hydrogenmaleinat einsetzt.

In Tabelle I sind weitere Produkte angeführt, die im wesentlichen in der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt werden, wobei man jedoch die dort verwendeten Reaktionskomponenten durch die äquivalenten Mengen des in Tabelle I angegebenen Thiadiazoloxopropanolamins bzw. Acylierungsmittels ersetzt. Die Reste R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> in den Reaktionskomponenten A und B werden unverändert in das Endprodukt der Formel I übertragen. Man verwendet das racemische Gemisch der Reaktionskomponente A, sofern nicht das Linksisomere durch Vorstellen des Buchstaben S vor den Rest R angezeigt wird. Die Endprodukte stellen abhängig von der eingesetzten Reaktionskomponente A racemische Mischungen oder Linksisomere dar.





T a b e l l e 1 (Forts.)



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Äthoxy	H	3-(3,3-Dimethylpropargyl)	2-Carboxyäthyl
Wasserstoff	H	2-(2,2-Dimethyläthanol)	Benzyl
Äthyl	H	2-(2,2-Dimethyläthanol)	Phenoxymethyl
Wasserstoff	—	—Diäthylenäther—	3-Carboxypropyl
Äthoxy	—	—Diäthylenäther—	Dichlormethyl
Morpholino	H	Isopropyl	2-Carboxyäthyl
N-tert.-Butyl-carbamoyl	H	tert.-Butyl	2-Carboxyäthyl
N-Isopropylcarbamoyl	H	Isopropyl	Benzyl
Piperidino	H	tert.-Butyl	2-Carboxyäthyl
4-Methylpiperazinyl	H	tert.-Butyl	Dichlormethyl
4-Hydroxypiperidino	H	tert.-Butyl	2-Carboxyäthyl
Phenyl	H	tert.-Butyl	2-Carboxyäthyl
Phenyl	H	Isopropyl	Benzyl
Piperidino	H	Isopropyl	2-Carboxyäthylen

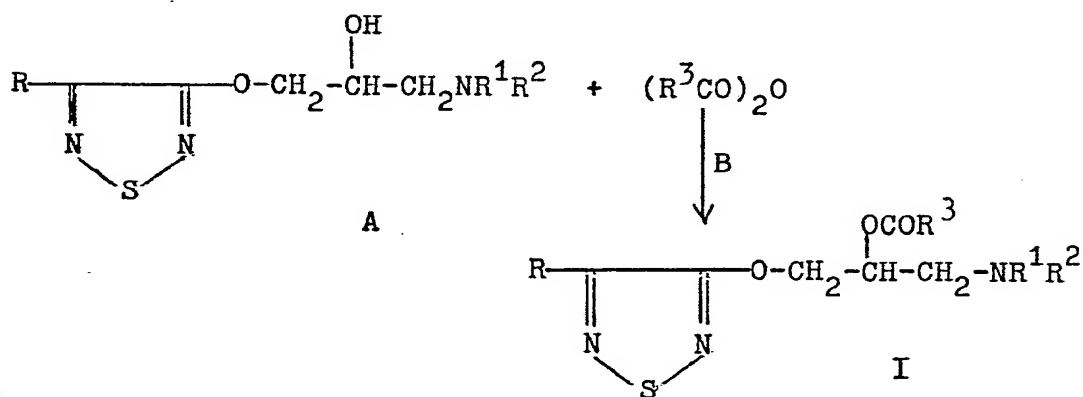
509881/1047

2428030

Wenn man das Hydrogenmaleinat als die salzbildende Säurekomponente der in Beispiel 1 und 2 eingesetzten Ausgangsverbindungen sowie der Reaktionskomponenten in Tabelle I ersetzt bzw. ein von einer anorganischen Säure abgeleitetes Säureadditionssalz, z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat oder Sulfat, oder ein von einer organischen Säure abgeleitetes Salz, z.B. das Oxalat, Lactat, Maleinat, Formiat, Acetat, Succinat, Tartrat, Salicylat, Citrat, Phenylacetat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, einsetzt, entsteht das entsprechende Säureadditionssalz der Verbindung der Formel I.

P a t e n t a n s p r ü c h e

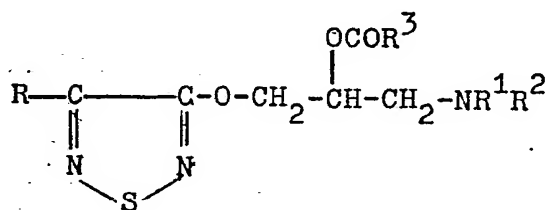
1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiadiazolen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel A oder deren Säureadditionssalz durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel B zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel I acyliert,



wobei in jeder der vorgenannten Formeln R ein Wasserstoff- oder Chloratom, einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, einen N-Nieder-alkylcarbamoylrest, eine Morpholino-, Piperidino-, Hydroxypiperidino- oder Piperazinygruppe oder einen N-Nieder-alkylpiperazinyrest bedeutet,  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder einen  $\text{C}_{1-5}$ -Alkylrest darstellt,  $\text{R}^2$  ein  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl-, Hydroxy- $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl-, Nieder-alkenyl- oder Nieder-alkinylrest ist, der Rest  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  eine Morpholinogruppe sein kann und  $\text{R}^3$  einen mono- oder polysubstituierten Nieder-alkylrest bedeutet, wobei der Alkylrest 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und die Substituenten Halogenatome, Phenyl- oder Phenoxygruppen, Carboxylgruppen oder davon abgeleitete Estergruppen darstellen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel B Bernsteinsäureanhydrid ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel A 3-Morpholino-4-(3-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindungen 3-Morpholino-4-(3-tert.-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat bzw. Bernsteinsäureanhydrid sind, wobei 3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-succinyloxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat entsteht.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel A S-(-)-3-Morpholino-4-(3-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindungen S-(-)-3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat bzw. Bernsteinsäureanhydrid sind, wobei S-(-)-3-Morpholino-4-(3-tert.-butylamino-2-succinyloxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleinat entsteht.
7. Racemisches Produkt oder entsprechendes optisch aktives Isomeres mit der nachstehenden allgemeinen Formel



und dessen Säureadditionssalze, wobei R ein Wasserstoff- oder Chloratom, einen Nieder-alkyl oder Nieder-alkoxyrest, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, einen N-Nieder-alkylcarbamoylrest, eine Morpholino-, Piperidino-, Hydroxypiperidino- oder Piperazinygruppe oder einen N-Nieder-alkylpiperazinyl-

12

2428030

rest bedeutet,  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder einen  $C_{1-5}$ -Alkylrest darstellt,  $R^2$  ein  $C_{1-10}$ -Alkyl-, Hydroxy- $C_{1-10}$ -alkyl-, Nieder-alkenyl-, oder Nieder-alkinylrest ist, der Rest  $-NR^1R^2$  eine Morpholinogruppe sein kann und  $R^3$  einen mono- oder polysubstituierten Nieder-alkylrest bedeutet, wobei der Alkylrest 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und die Substituenten Halogenatome, Phenyl- oder Phenoxygruppen, Carboxylgruppen oder davon abgeleitete Estergruppen darstellen.

8. Produkt nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe ist.
9. Linksisomeres des Produkts nach Anspruch 7.
10. Linksisomeres des Produkts nach Anspruch 8.
11. Produkt nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe bedeutet,  $R^1$  ein Wasserstoffatom ist und  $R^2$  sowie  $R^3$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben.
12. Linksisomeres eines Produkts nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe bedeutet,  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt,  $R^2$  ein  $C_{1-10}$ -Alkylrest ist und  $R^3$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat.
13. Produkt nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe bedeutet,  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt,  $R^2$  eine tert.-Butylgruppe ist und  $R^3$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat.
14. Linksisomeres eines Produkts nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe bedeutet,  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt,  $R^2$  eine tert.-Butylgruppe ist und  $R^3$  eine Carboxyäthylgruppe bedeutet.

- - - - -